

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. W. Hort

**Experimenteller Beitrag zur Alkoholmyokardiopathie.
Feingewebliche, hystochemische und ultrastrukturelle
Untersuchungen an den Herznerven.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sybille Feiertag

1982



Aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. W. Hort

EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR ALKOHOLMYOKARDIOPATHIE.
FEINGEWEBLICHE, HISTOCHEMISCHE UND ULTRASTRUKTURELLE
UNTERSUCHUNGEN AN DEN HERZNERVEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sybille Feiertag

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan

gez.: Prof. Dr. med.
Arnold

1. Referent:

gez.: Prof. Dr. med. F. Borchard

2. Referent:

gez.: Prof. Dr. med. H. Kuhn

I N H A L T

	<u>Seite</u>
EINLEITUNG	1
MATERIAL UND METHODE	3 - 4
ERGEBNISSE	
1. Histologie	5
2. Fluoreszenzmikroskopie	5
Kontrolltiere	5
Alkoholtiere	5
3. Elektronenmikroskopische Befunde	6
Kontrolltiere	6
Alkoholtiere	6
Frühphase	7
Spätphase	7
DISKUSSION	8
ZUSAMMENFASSUNG	12
LEGENDEN ZU DEN ABBILDUNGEN	14
ABBILDUNGEN	
LITERATUR	
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

In den letzten Jahrzehnten hat es nicht an Versuchen gefehlt, das aktuelle Problem der alkoholischen Kardiomyopathie mit verschiedenen Methoden zu klären. Zunächst wurde vermutet, daß das Herzmuskelgewebe unmittelbar durch den Alkohol oder seine Metaboliten geschädigt wird. In zahlreichen licht- und elektronenmikroskopischen Studien wurden daher die Myokardzellen sowohl in menschlichen Biopsien als auch Proben tierischer Herzen untersucht (BURCH und WALSH, 1960; HIBBS et al., 1965; FERRANS et al., 1965; PINTAR et al., 1965; ALEXANDER, 1966, 1966, 1967; SCHENK und COHEN, 1970; HALL und ROWLANDS, 1970; BURCH et al., 1971; ALEXANDER et al., 1973; HOGNESTAD und TEISBERG, 1973; FERREIRA et al., 1975; JORDÖ et al., 1975; KLEIN und HARMJANZ, 1975; PACHINGER et al., 1975; R'O'ZEWICKA et al., 1975; VASDEV et al., 1975; ETTINGER et al., 1976; FACTOR, 1976; SEGEL et al., 1976; BULLOCH und PEARCE, 1977; FERRANS, 1977; PEREC et al., 1979; MALL et al., 1980).

Früher wurde überwiegend die Vitaminmangelernährung als wesentliche Ursache nicht nur der alkoholischen Herzschädigung (BOZNER et al., 1969), sondern auch der alkoholischen Neuropathie angesprochen. Zumal neurotoxische Schäden an peripheren Nerven gut bekannt sind und zum Teil morphologisch untersucht wurden (BISCHOFF, 1971; JUNTUNEN et al., 1978; TERÄVÄINEN et al., 1978), vermutete man in jüngerer Zeit Schäden an den Herznerven mit Störungen des Stoffwechsels der kardialen Transmitter; diese sollen sowohl auf einer erhöhten Katecholaminkonzentration (ROSSI et al., 1976) als auch auf einer Anhäufung von Metaboliten mit opiatähnlichen Eigenschaften beruhen (HOLMAN, 1979; BRINGMAN, 1979).

Es lag daher nahe, die Veränderungen des Myokards und der Herznerven bei chronischer Alkoholexposition im Tierexperi-

ment mit biochemischen und morphologischen Methoden zu untersuchen. Während die Ergebnisse hinsichtlich des Transmitterbestandes und der Myokardzellen in gesonderten Studien dargestellt sind, ist es das Ziel dieser Arbeit, den Einfluß einer chronischen Alkoholexposition auf die autonomen Herznerven mit lichtmikroskopischen, histochemischen und elektronenmikroskopischen Methoden zu untersuchen.

MATERIAL

Insgesamt 166 männliche Wistarratten wurden aus der Tierversuchsanstalt Hannover bezogen. Die Tiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

Eine Kontrollgruppe (K) aus 55 Tieren, die lediglich Wasser erhielten sowie

eine Alkoholgruppe (A) aus 58 Ratten, denen ausschließlich 32 % Alkohol als Flüssigkeit angeboten wurde.

Der dritten Gruppe (bestehend aus 52 Tieren), wurde vor Versuchsbeginn das Nebennierenmark entfernt, um dessen systemische Auswirkung auf den Sympathicotonus auszuschalten. Diesen adrenaldemedullierten (AD-) Tieren wurde dann entsprechend den nicht operierten Tieren 32 %-iger Alkohol angeboten.

Alle Tiere der Alkoholgruppe erhielten in steigender Dosierung als einzige Flüssigkeit 32 %-igen Alkohol mit 5 % Glukose zur Geschmackskorrektur, wobei die Konzentration von 4 % während 4 Wochen auf 32 % gesteigert wurde. Mit Erreichen dieser Enddosis wurde der Beginn des Experimentes festgesetzt. Jeweils 4 Tiere lebten zusammen unter gleichen Bedingungen in einem Käfig. Alle Ratten erhielten das Futter AltrominR mit einem ausgewogenen Vitaminanteil der Firma Antromin-International. Der Zusatz von 5 % Saccharose sollte auch der isokalorischen Ernährung der Alkoholtiere dienen, die im Verlaufe des Versuches weniger feste Nahrung zu sich nahmen. Nach einer gewissen Verzögerung nahmen die Alkoholtiere an Gewicht zu und erreichten schließlich das Gewicht der Kontrolltiere. Einzelheiten zur Entwicklung des Körpergewichtes und des Trinkverhaltens sind in einer anderen Arbeit ausführlich dargestellt (MORALDO et al., 1981).

METHODE

Die Ratten wurden in einem Abstand von 3, 6, 12, 15, 18 und 25 Wochen und nach eineinhalb Jahren durch Nackenschlag getötet und untersucht. Sämtliche Herzen der 166 Tiere wurden lichtmikroskopisch untersucht. Die konventionellen Färbetechniken (HE, Elastica van Gieson, Alcian blau-PAS, Goldner-Färbung, Sudanrot-Färbung) wurden hinsichtlich der Darstellung der autonomen Herznerven ergänzt durch "unspezifische" Silbermethoden, wie z.B. die Bielschowski'sche Versilberung, in der Modifikation nach Hirsch.

Für die fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurde unmittelbar nach der Tötung jeweils ein Teil des rechten Herzohres, ein Teil des rechten Vorhofes und der linken Herzkammer im Bereich der mittleren lateralen Wand entnommen. Auch die Nebennieren aller Tiere wurden regelmäßig histochemisch untersucht. Mit Hilfe der Methode von FALK (1962) wurde eine formalininduzierte Fluoreszenz erzeugt, die in geringer Modifikation (BORCHARD, 1978) zur Anwendung kam. Dabei wurde das Material in flüssigem Propan eingefroren und in der Gefriertrockenanlage bei zunächst -40°C , später -30°C = 5 Tage lang getrocknet. Es folgte nach einstündiger Bedampfung mit 80°C heißen Paraformaldehyddämpfen eine Einbettung in Paraffin.

Die Auswertung der $5\text{ }\mu$ dicken Schnitte erfolgte in dem auf Fluoreszenzmikroskopie umgerüsteten Orthoplanmikroskop der Firma Leitz mit den Anregungsfiltern 2 BG3, S 405 sowie dem Sperrfilter K 470 bzw. K 490 (Fa. Leitz), zum Teil auch in der Kombination mit K 520 (Fa. Zeiss). Die fotografische Dokumentation erfolgte mittels eines Ektachrome - Highspeed Films (Kodak DIN 23).

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Rattenherzen mit 1 % Glutaraldehydlösung perfundiert, in 1-2 mm großen Blöckchen nachfixiert mit Osmiumtetroxyd und in Metacrylat eingebettet. Die Ultradünnschnitte wurden im Siemens Elmiskop 100 bei einer Strahlspannung von 60 KV untersucht.

ERGEBNISSE

1. Histologie

Die myokardialen Veränderungen bestanden im wesentlichen aus spärlichen Einzelfasernekrosen mit geringer resorptiver Entzündung und nachfolgend kleinfleckiger Fibrose. Sie werden ausführlicher in einer anderen Arbeit (BORCHARD et al., in Vorbereitung) dargestellt. Im Bereich der entzündlichen Infiltrate im Interstitium fand sich gelegentlich ein diskretes kleinherdiges Oedem im perivaskulären Bereich. Lediglich bei einem Tier wurde in der 18. Woche nach Versuchsbeginn eine geringfügige umschriebene Neuritis (Abb. 2 a) mit schütterten Infiltrationen der leicht aufgequollenen Nervenfasern beobachtet.

2. Fluoreszenzmikroskopie

K o n t r o l l t i e r e :

Hierbei fand sich die bereits früher ausführlich beschriebene Struktur des adrenergen Grundplexus (Übersicht: BORCHARD, 1978): die adrenergen Nerven zeigten in den Vorhöfen und in der rechten Kammerwand einen dichteren Grundplexus als in der linken Kammerwand. Es ließ sich ein perivaskulärer Verlauf von einem intramuralen Verlauf abgrenzen. Darüber hinaus traten besonders im Bereich der Vorhöfe (Abb. 1 a) mehr Mastzellen und intensiver fluoreszierende, perivaskuläre Nerven auf. Die Fluoreszenz war auch bei älteren Tieren erhalten (Abb. 2 b).

A l k o h o l t i e r e :

Bei den alkoholtrinkenden Ratten schienen die adrenergen Nerven bei gleicher Verteilung bis zur 25. Woche insgesamt etwas dichter zu liegen als bei der Kontrollgruppe. Besonders das rechte Herzohr und die Vorhöfe der alkoholtrinkenden Tiere zeigten darüber hinaus zwischen der 12. und der 18. Woche eine herdförmig leicht verstärkte Fluoreszenz (Abb. 1 b).

12 Tiere aus der Kontroll- und Alkoholgruppe wurden für 18 Monate unter den Versuchsbedingungen belassen. In dieser Pilotstudie zeigte sich neben der spezifischen grünlich-blauen Katecholaminfluoreszenz eine intensiv gelbliche Autofluoreszenz durch Lipofuszin in den Myokardzellen der inzwischen gealterten Ratten. Teilweise war die spezifische Fluoreszenz bei den Alkoholratten nicht mehr zu identifizieren und die erhaltenen Nervenfortsätze wirkten plump (Abb. 2 c).

3. Elektronenmikroskopische Befunde

K o n t r o l l t i e r e :

Die normalen Nerven waren auch im submikroskopischen Bereich in Form eines autonomen Grundplexus mit perivaskulären und intramuralen Axonen nachweisbar. Größere Nervenfortsätze lagen meistens neben Gefäßen. Kleinste Axone verliefen sowohl dicht neben den Kapillaren und unter dem Endokard als auch zwischen den Myokardzellen, jedoch ohne engeren Kontakt mit diesen Strukturen. Im Bereich der Variositäten enthielten die cholinergen Axone uniforme leere Vesikel, die adrenergen Axone enthielten wechselnd große Vesikel, überwiegend mit elektronendichten Granula. Die Nerven wurden von Ausläufern der Schwann'schen Zellen umgeben.

A l k o h o l t i e r e :

Zwischen der 3. und 27. Woche fanden wir bei einigen Tieren ein herdförmiges Oedem des Interstitiums, in dem gelegentlich auch spärliche Phagozyten sowie Fibroblasten und Fibrozyten vorkamen. In den untersuchten Arealen wurden nur wenige myelinisierte Nerven angetroffen, die jedoch keine sicheren pathologischen Veränderungen erkennen ließen. Die unmyelinisierten Fasern zeigten im Querschnitt ein etwas wechselndes Kaliber und eine herdförmige oedematöse Schwellung des Axoplasmas. Gelegentlich waren polygonal begrenzte Hohlräume inmitten der Nerven zu finden, die für einen vorangegangenen herdförmigen, axolytischen Aus-

fall einzelner Nervenfasern sprachen. Zusammen mit mehrfach gestapelten, zytoplasmatischen Fortsätzen Schwann'scher Zellen, die an beginnende Büngner'sche Bänder erinnerten, werden sie als abgelaufene regressive Veränderungen an den Axonen, jedoch ohne entzündliche Reaktionen gedeutet. Die axonalen Vesikel zeigten bei offenbar normaler Verteilung gelegentlich eine Schwellung einzelner Vesikelstrukturen. Da keine spezifischen ultrastrukturellen Fixationsmethoden angewandt wurden, konnten keine quantitativen zytochemischen Aussagen über die Häufigkeit bestimmter Granula-Typen gemacht werden. Die intraaxonalen Mitochondrien zeigten eine etwas unterschiedliche Größe, die auch bei den Kontrolltieren in der Flächenausdehnung etwa 4-5 mal kleiner waren als die Mitochondrien in der angrenzenden Muskulatur. Einzelne Axone zeigten eine diskrete Vermehrung der Neurofilamente. Diese Veränderungen waren in der Alkoholgruppe bei den operierten und den nicht operierten Tieren gleichsinnig. Nach vorausgegangener Entmarkung der Nebennieren fiel eine geringfügige Verdichtung der axonalen Mitochondrienmatrix gelegentlich auf.

In der S p ä t p h a s e fanden sich einzelne Nervenfortsätze, die in ihrem Zentrum kollagene Fasern enthielten (Abb. 7). Andere Nerven waren offenbar zu Wachstumskolben transformiert, die unvollständig von Schwann'schen Zellen umschlossen waren (Abb. 6). In diesen aufgetriebenen Zellfortsätzen lagen kleine, zum Teil bogenförmig verlaufende Stapel von vesikulären Strukturen, aus denen sich sehr kleine rundliche Vesikel ablösten. Die Vesikel gaben meistens einen geringeren Elektronenkontrast. Einzelne Axone zeigten eine Schwellung infolge einer Ansammlung von Neurofilamenten (Abb. 4). Wenige Vesikel mit dichterem Kern kamen darin jedoch auch vor. In der Spätphase des Experimentes fanden wir außerdem Axone mit Lipidtropfen und scholligem elektrodichtem Material, das offenbar Lipofuszingranula entsprach. Außerdem traten hier größere membranumschlossene Vesikel auf (Abb. 3). Etwa die Hälfte der untersuchten Axonprofile zeigte regressive Veränderungen von unterschiedlicher Ausprägung. Schließlich kamen aufgetriebene Axone mit Einwässerung des Axoplasmas und Schwellung der Vesikel vor (Abb. 5).

DISKUSSION

Die vorgelegten Befunde machen deutlich, daß es bei Alkoholexposition in der Früh- und Spätphase zu unterschiedlichen Veränderungen an den Herznerven kommt. In der Frühphase läßt sich fluoreszenzmikroskopisch eine leicht verstärkte Fluoreszenz adrenerger Fasern abgrenzen, die zusammen mit der elektronenmikroskopisch erfaßten axonalen Schwellung möglicherweise Ausdruck einer vermehrten adrenergen Aktivität sind. Die leicht vermehrte Katecholaminfluoreszenz der adrenergen Herznerven steht im Einklang mit dem Befund einer gering erhöhten Katecholaminkonzentration in Gewebshomogenaten derselben Versuchstiere (MORALDO et al., 1981). Ähnliche histochemische Befunde zur Wirkung von Alkohol auf die Myokardnerven sind uns aus der Literatur nicht bekannt. JUNTUNEN et al. (1978) sahen an peripheren adrenergen Nerven auch nach 25 Wochen langer Alkoholexposition keine Änderung der Katecholaminfluoreszenz. Darüber hinaus wurden im vorliegenden Experiment besonders im Langzeitversuch regressive Veränderungen an den Herznerven beobachtet, die bis zum Versuchsende anhielten. In der Spätphase des Experimentes wurden histochemisch sowohl eine Reduktion der spezifischen Katecholaminfluoreszenz bei den Alkoholtieren als auch eine Zunahme der unspezifischen Fluoreszenz durch Lipofuszin, besonders in den Myokardzellen, beobachtet. Einige Tiere der Alkoholgruppe enthielten elektronenmikroskopisch auch in Nervenfortsätzen Lipofuszin, das als telolysosomale Ablagerung von intermediären Stoffwechselprodukten anzusehen ist.

Besonders bei der chronischen Alkoholschädigung waren darüber hinaus elektronenmikroskopisch intraaxonale Lipidablagerungen, eine leichte Mitochondriose und eine Anhäufung neurotubulärer Filamente zu sehen. Die Ansammlung von Fetttropfen ist möglicherweise Ausdruck einer toxischen Verfettung axonaler Elemente, möglicherweise aber auch eines ver-

mehrten Antransportes oder eines verringerten Abbaues dieser Substanzen in den Axonen. Das Auftreten von Neurotubuli und Neurofilamenten in erweiterten Axonen stellt möglicherweise einen Hinweis auf einen gestörten proximo-distalen Transport in Nerven dar. Ähnliche Ansammlungen von Neurofilamenten im Axoplasma peripherer Nerven wurden kürzlich auch von JUNTUNEN et al. (1978) nach chronischer Alkoholgabe in peripheren Nerven gesehen und als Korrelat einer alkoholischen Neuropathie interpretiert. Die ebenfalls gelegentlich beobachtete herdförmige Schwellung der axonalen Mitochondrien wird von einigen Autoren als Fixationsartefakt angesprochen: dieser läßt sich jedoch angesichts einer fehlenden Schwellung der angrenzenden Mitochondrien in den Myokardzellen ausschließen. Jüngste Arbeiten bei Schalentieren deuteten darauf hin, daß axonale Mitochondrien auch infolge einer elektrischen Stimulation anschwellen können (BOTHMANN et al., 1979).

In der Spätphase fanden sich weitere, zum Teil ausgedehnte degenerative Veränderungen an den Herznerven. Diese bestanden in einer erheblichen hydropischen Schwellung des Axoplasmas und der axonalen Vesikel, sowohl zum Teil auch in einer vollständigen Axolyse (Abb. 5). Diese Alteration haben wir in ähnlicher Form in den autonomen Herznerven des Menschen bei Herzinsuffizienz (BORCHARD, 1978), aber auch nach experimentellem Herzinfarkt (PAESSENS und BORCHARD, 1980) beobachtet. Die hydropische Schwellung stellt eine offenbar uniforme Reaktion der kleinen, nicht myelinisierten Herznerven bei verschiedenen Schädigungsarten dar. Sie wurde im Tierexperiment u.a. bei Waller'scher Degeneration (DYCK und HOPKINS, 1972), aber auch nach experimentellem Thiaminmangel gefunden (TELLEZ und TERRY, 1968; PRINEAS, 1970). Bemerkenswert ist, daß ähnliche elektronenmikroskopische Veränderungen auch in peripheren Nerven von Alkoholikern beobachtet wurden (WALSH und McLEOD, 1970; NOVAK und VIKTOR, 1974; TREDICI und MINAZZI, 1975).

Daneben traten Veränderungen auf, die als Zeichen einer Regeneration gewertet werden: so sind wahrscheinlich die kolbigen Auftreibungen der Nerven im vorliegenden Experiment Ausdruck einer Regeneration, da ähnliche Befunde von BLÜMCKE (1968) nach Axotomie beschrieben wurden und auch im embryonalen Herzen auftraten (BORCHARD, 1978). Aus tierexperimentellen Untersuchungen zur peripheren alkoholischen Neuropathie der Ratte (TREDICI und MINAZZI, 1975) ist das gleichzeitige Vorkommen degenerativer und regenerativer Prozesse im Elektronenmikroskop bereits bekannt.

Die formale Pathogenese der Schäden, die im vorliegenden Experiment an den autonomen Nerven auftreten, ist sicherlich ähnlich komplex wie die Alkoholschäden, die für die Leber diskutiert werden (LIEBER et al., 1978). Unter Alkohol kommt es zu tiefgreifenden Veränderungen im Fettstoffwechsel (z.B. SABESIN et al., 1977). Gleichzeitig hat die Mangel- und Fehlernährung auch Folgen für den Protein- und Aminosäurestoffwechsel.

In jüngster Zeit wurde darüber hinaus die Möglichkeit der Beeinträchtigung der Nervenfunktion durch die Ansammlung von Metaboliten mit alkaloider Konfiguration diskutiert (HOLMAN, 1979). Bei der histochemischen Methode nach FALCK beruht die fluoreszenzmikroskopische Darstellung der adrenergen Nerven darauf, daß Noradrenalin und andere adrenerge Neurotransmitter in vitro unter Einwirkung heißer Formaldehyddämpfe zu fluoreszierenden Tetraisoquinolinen umgewandelt werden (CORRODIE UND JONSSON, 1966). Bei chronischem Alkoholabusus sollten nun - ähnlich wie bei der histochemischen Methode - gleichartige Substanzen mit chinoidaler Ringstruktur in vivo entstehen (HOLMAN, 1979; BRINGMAN, 1979). Diese in vivo unter Alkoholeinfluß entstandenen Metaboliten mit nativer Fluoreszenz hätte man bei den nicht bedampften Kontrollschnitten unserer Alkoholtiere in den adrenergen Herznerven nachweisen müssen. Da das aber bei den Alkoholtieren ohne exogene Aldehydbedampfung nicht gelang, ist wenig wahrscheinlich, daß die in der Initialphase verstärkte Katecholaminfluoreszenz auf nativ entstandenen Tetraisoqui-

nolinen basiert. Die Möglichkeit, daß Substanzen mit chinoidaler Ringstruktur dennoch in Spuren auftreten und selbst in geringen Konzentrationen erhebliche Wirkung entfalten, läßt sich aber aufgrund der vorliegenden histochemischen Ergebnisse nicht ganz ausschließen.

Obwohl funktionelle Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurden, ist aus tierexperimentellen Studien zur peripheren Alkoholpolyneuropathie bei der Ratte (JUNTUNEN et al., 1978; TERÄVÄINEN et al., 1978) bekannt, daß die Nervenleitgeschwindigkeit erst nach einer mehrmonatigen Alkoholexposition verändert ist. Am menschlichen Herzen wurde die gestörte Funktion wiederholt in Form von Arrhythmien (BOLTE, 1976; Übersicht KUHN und LOOGEN, 1978; GREENSPON et al., 1979) nachgewiesen. Ein indirekter Hinweis auf die Wirkung adrenerger Hormone ergibt sich auch dadurch, daß die Beta-Blocker offenbar in der Lage sind, die kardiale Wirkung einer Alkoholintoxikation abzuschwächen (ALKANA et al., 1976). Neuerdings werden daher Beta-Blocker auch als Therapie bei bestimmten Formen der Alkoholkardiomyopathie eingesetzt.

Die vorliegenden Befunde machen deutlich, daß in der Frühphase der Alkoholintoxikation das autonome Nervensystem des Herzens spärliche morphologische Veränderungen aufweist, und daß jedoch mit zunehmender Versuchsdauer auch schwerere, zum Teil submikroskopisch faßbare Schäden auftreten. Diese kommen u.a. als Ursache von Herzrhythmusstörungen in Betracht. Möglicherweise spielen in diesem Zusammenhang aber auch Alterationen des Erregungsleitungssystems (ETTINGER et al., 1976) eine pathogenetische Rolle.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung einer chronischen Alkoholintoxikation auf die adrenergen Herznerven wurde an 166 männlichen Wistarratten über einen Zeitraum von eineinhalb Jahren untersucht.

Die Tiere wurden in drei Gruppen aufgeteilt, eine wassertrinkende Kontrollgruppe, eine erste Alkoholgruppe, die 32 %-igen Alkohol als Flüssigkeit erhielt und eine weitere alkoholtrinkende Gruppe, bei der zur Ausschaltung der adrenalen Katecholaminausschüttung das Nebennierenmark vorher bilateral entfernt wurde. Die Herzen wurden histologisch, histochemisch und elektronenmikroskopisch untersucht.

Unter den histologischen Veränderungen des Myokards der Alkoholtiere fanden sich wenige Einzelfasernekrosen mit resorptiver Entzündung und nachfolgend kleinfleckiger Fibrose. Die adrenergen Herznerven zeigten bei einem Tier in der 18. Woche eine umschriebene Neuritis. In der Fluoreszenzmikroskopie traten im Vergleich zu den Kontrolltieren nach einer Dauer von 12 bis 25 Wochen Alkoholexpositionen im Bereich des rechten Herzohres und der rechten Vorhöfe eine leichte Vermehrung der Fluoreszenzintensität auf. Nach eineinhalb Jahren war hier ein deutlicher Rückgang der spezifischen Katecholaminfluoreszenz sowie eine Vermehrung des autofluoreszierenden Lipofusins zu verzeichnen. Die Nervenfortsätze wirkten jetzt auch plumper. Zwischen den adrenaldemedullierten und den anderen Alkoholtieren war kein wesentlicher Unterschied zu verzeichnen.

Die elektronenmikroskopischen Befunde zeigten darüber hinaus an den Herznerven in der Frühphase an den unmyelinisierten autonomen Fasern eine herdförmige oedematöse Schwellung des Axoplasmas und ein wechselndes Kaliber der Faserbreite. Polygonal begrenzte Hohlräume inmitten der Nerven sprachen außerdem für regressive Veränderungen an den Axonen, ohne daß sich eine entzündliche Begleitreaktion nachweisen ließ. Bei den adrenaldemedullierten Tieren zeigte sich

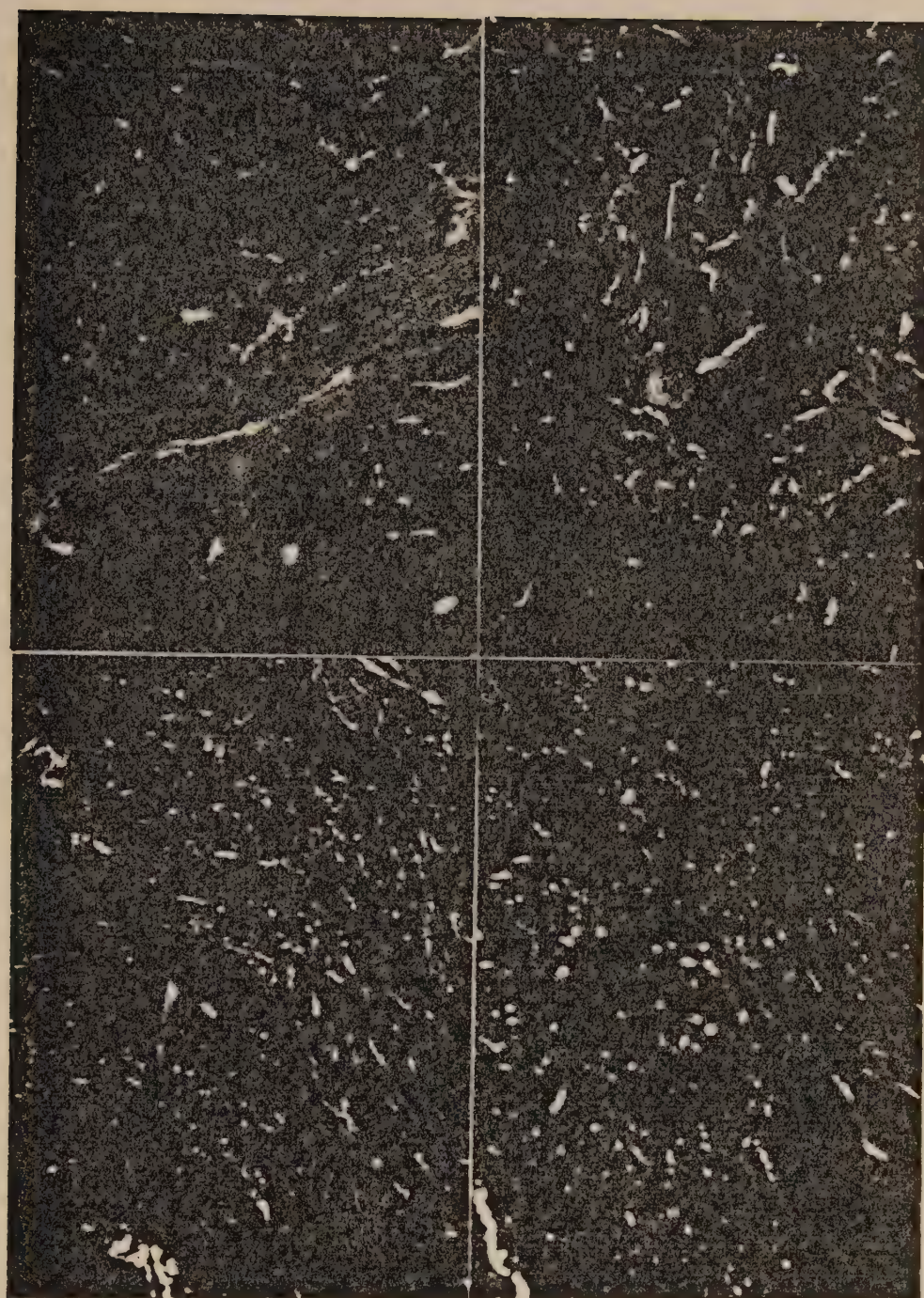
im Vergleich zu den nicht operierten Alkoholtieren lediglich eine Verdichtung der neuronalen Mitochondrienmatrix. - Nach eineinhalb Jahren traten wesentlich ausgeprägtere Veränderungen an den autonomen Herznerven auf. Intraaxonal fanden sich Lipidablagerungen, eine leichte Mitochondriose und eine Anhäufung neurotubulärer Filamente. Als degenerative Veränderungen ließen sich eine hydropische Schwellung des Axoplasmas und axonaler Vesikel sowie eine zum Teil vollständige Axolyse nachweisen. Diese Veränderungen waren von degenerativen Alterationen anderer Genese nicht zu unterscheiden. Kolbige Nervenauftreibungen wurden als Ausdruck einer Regeneration angesehen.

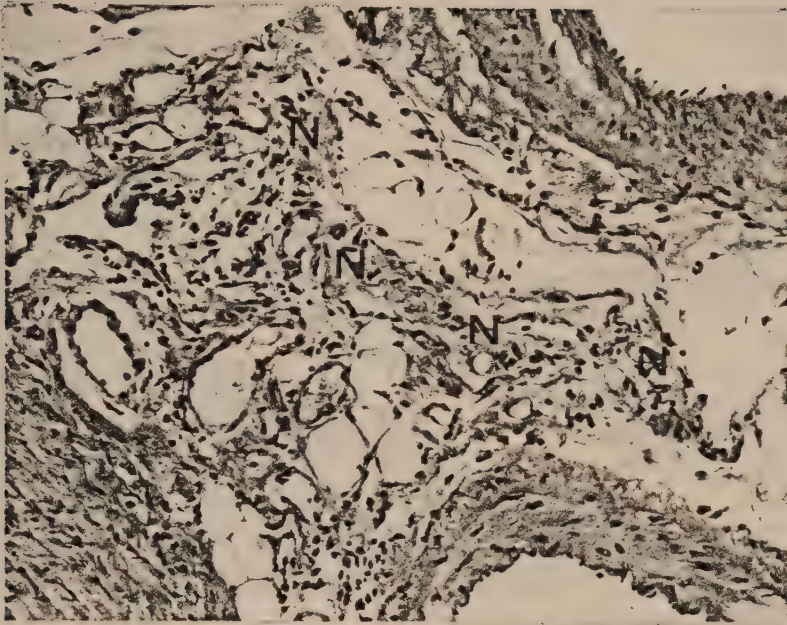
Die dargestellten Befunde stellen somit wahrscheinlich ein Nebeneinander von Regeneration und Degeneration an den alkoholgeschädigten Nerven dar.

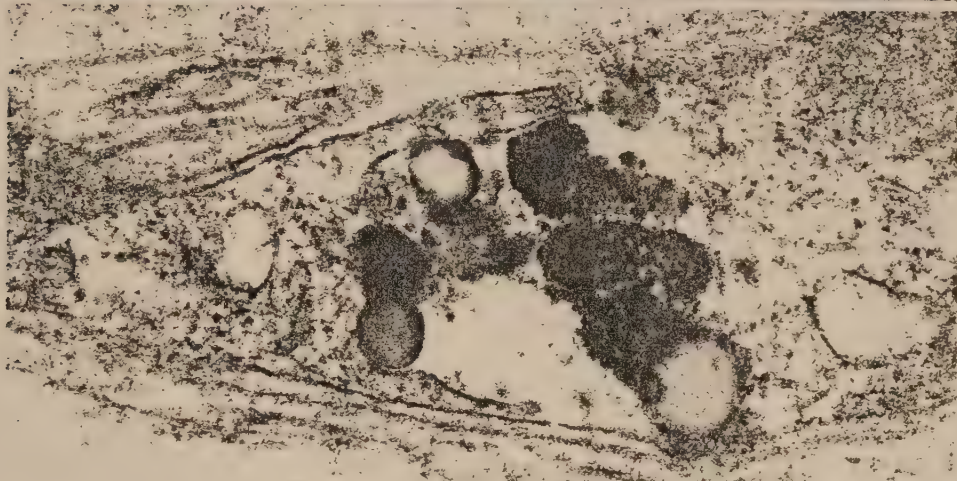
LEGENDEN ZU DEN ABBILDUNGEN

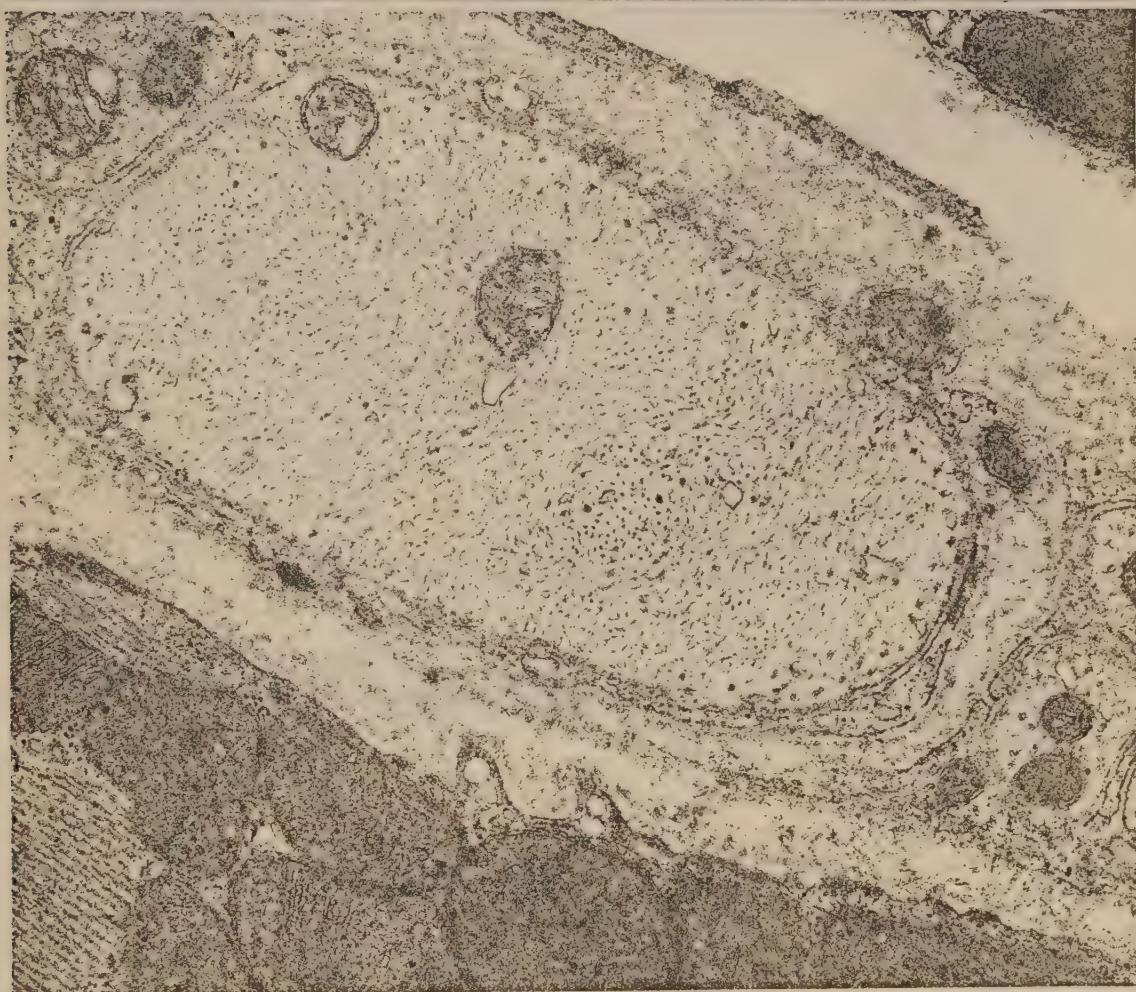
- Abb. 1 a) Übersichtsbild der Katecholaminfluoreszenz
im rechten Herzohr eines Kontrolltieres.
- b) Leicht verstärkte Katecholaminfluoreszenz
bei einem Alkoholtier 18 Wochen nach Ver-
suchsbeginn.
- c) Katecholaminfluoreszenz in der rechten Herz-
kammer nach 25-wöchiger Alkoholexposition.
- d) Katecholaminfluoreszenz bei Ratten mit vorauf-
gegangener Entmarkung der Nebennieren 25 Wo-
chen nach Alkoholexposition.
- a - d) FIF nach Falck, jeweils 125 x
-
- Abb. 2 a) Diskrete lympho-plasmazelluläre Infiltration
im Bereich epikardialer Nervenfasern als Aus-
druck einer diskreten Neuritis nach 18 Wochen
Alkoholexposition (HE 187 x)
- b) Erhaltene Katecholaminfluoreszenz in der rech-
ten Herzkammer bei Kontrolltieren eineinhalb
Jahre nach Versuchsbeginn.
- c) Weitgehend erloschene neurale Katecholamin-
fluoreszenz nach eineinhalb Jahren Alkohol-
exposition. Erhebliche Lipofuszin-Autofluor-
eszenz der Herzmuskelzellen.
- b und c) FIF nach Falck, jeweils 125 x
-
- Abb. 3 a-c) Ultrastruktur der Herznerven mit ausgepräg-
ter Lipofuszinose und Desintegration axonaler
Organellen, eineinhalb Jahre nach Alkoholex-
position (El. opt. 13500 x).
- b) Ausschnittsvergrößerung (El. opt. 39000 x)
- c) Herdförmige Ansammlung von Fetttropfen sowie
kleinster elektronendichter Granula in den
axonalen Fortsätzen, eineinhalb Jahre nach Al-
koholexposition (El. opt. 22500 x).

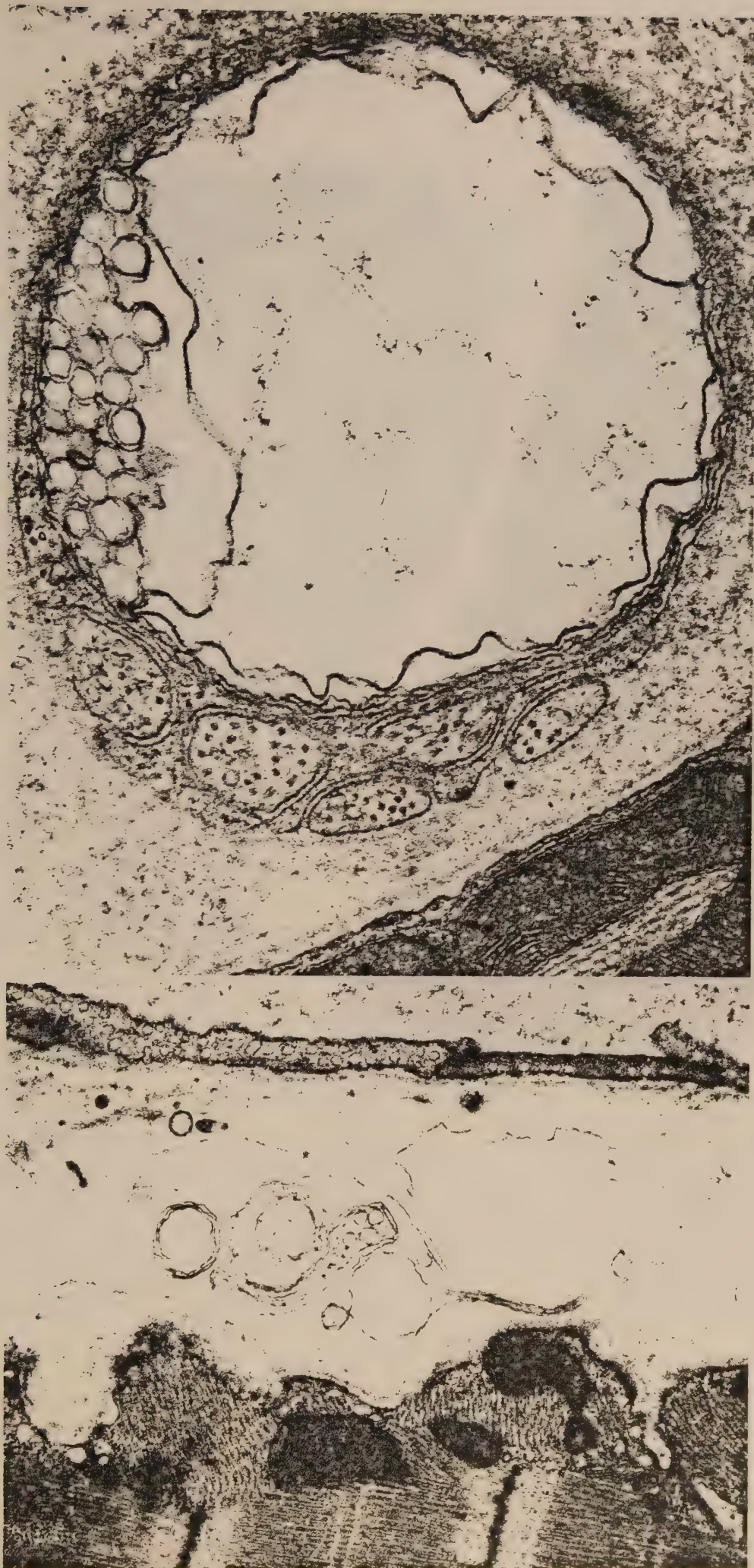
- Abb. 4 a + b) Herdförmige Mitochondriose und Ansammlung von neurofilamentärem Material in aufgetriebenen Axonen, eineinhalb Jahre nach Alkoholexposition (El. opt. 9000 x bzw. 27000 x)
- Abb. 5 a + b) Quer- und Längsschnitt von Nervenfortsätzen mit partieller und subtotaler Axolyse, eineinhalb Jahre nach Alkoholexposition; linke Kammer (El. opt. 36000 x bzw. 16900 x)
- Abb. 6 Kolbenartige Auftreibung eines Axons mit partieller Umhüllung durch eine Schwann'sche Zelle (Wachstumskolben?) (Einzelheiten sh. Text), eineinhalb Jahre nach Alkoholexposition. (El. opt. 16500 x)
- Abb. 7 a) Nervenfortsatz und hypertrophierte Schwann'sche Zelle neben Myokardzelle mit subsarkomalem Mitochondriose. Die Schwann'sche Zelle zeigt proliferiertes glattes endoplasmatisches Retikulum, Fettropfen, Glykogengranula und subplasmalemmale Filamente. Herdförmiger Ersatz von Axonen durch Kollagenfibrillen (El. opt. 21000 x).
- b) Varikosität mit cholinergen Axonen sowie adrenergen Axonen. Herdförmige Schwellung der nur wenig granulierten Vesikel. Auffallende hantelförmige Granula zwischen cholinergen Vesikeln (El. opt. 24700 x).















L I T E R A T U R

ALEXANDER, C.S.:

Idiopathic heart disease. I. Analysis of 100 cases with special reference to chronic alcoholism.

Am. J. Med. 41, 213 - 234 (1966)

ALEXANDER, C.S.:

Idiopathic heart disease. II. Electronenmicroscopic examination of myocardial biopsy specimens in alcoholic heart disease.

Am. J. Med. 41, 229 - 234 (1966)

ALEXANDER, C.S.:

Electron microscopic observations in alcoholic heart disease.

Br. Heart J. 29, 200 - 206 (1967)

ALEXANDER, C.S.; FORSYTH, G.W.; NAGASAWA, H.T.:

The effect of chronic ethanol and high carbohydrate feeding on the mouse heart.

6. Ann. Meeting of the Int. Study Group for Res. in Cardiac Metabolism (Abstract 84) Freiburg, 1973

ALKANA, R.L.; PARKER, E.S.; COHEN, H.B.; BIRCH, H.;

NOBLE, E.P.:

Reversal of ethanol intoxication in humans; assessment of the efficacy of proprandol.

Psychopharmacology 51, 29 - 37 (1976)

BISCHOFF, A.:

Die alkoholische Polyneuropathie.

Dtsch. Med. Wochenschr. 96, 317 - 334 (1971)

BLÜMCKE, S.:

Experimentell - morphologische Untersuchungen über die efferente Bronchusinnervation.

Beitr. Pathol. 137, 239 - 286 (1968)

BOLTE, H.D.:

Alkoholkardiomyopathie.

Münch. Med. Wochenschr. 12, 355 - 360 (1976)

BORCHARD, F.:

The adrenergic nerves of the normal and the hypertrophied heart (biochemical, electronenmicroscopic and morphometric studies).

Normal and pathological anatomy, vol. 33,

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978

BORCHARD, F.:

Differences between transmitter depletion in human heart hypertrophy and experimental cardiac hypertrophy in Goldblatt rats.

Basic Res. Cardiol. 75, 118 - 125 (1980)

BORCHARD, F.; FEIERTAG, S.; MORALDO, M.:

Experimenteller Beitrag zur Alkoholkardiomyopathie.

Licht- und elektronenmikroskopische sowie histochemische Untersuchungen am Rattenmyokard.

(In Vorbereitung)

BORCHARD, F.; PAESSENS, R.:

Morphology of cardiac nerves in experimental infarction of rat hearts.

II. Electron microscopical findings.

Virchows Arch. A. Path. Anat. und Histologie 386,

279 - 291 (1980)

BOTHMANN, R.P.; BEADLE, D.J.; HART, R.J.; POTTER, C.;
WILSON, R.G.:

Effects of stimulation and rest on the ultrastructure
of the excitatory neuromuscular junctions of *docusta
migratoria* C.

Cell Tissue Res. 203, 367 - 371 (1979)

BOZNER, A.; KNIERIEM, H.-J.; MEESSEN, H.; REINAUER, H.:
Die Ultrastruktur und Biochemie des Herzmuskels der
Ratte im Thiaminmangel und nach einer Gabe von Thiamin.
Virchows Arch. (Cell Pathol.) 2, 125 - 143 (1969)

BRINGMANN, G.:

Chemische Mechanismen der Alkoholwirkung.

Naturwissenschaften 66, 22 - 27 (1979)

BULLOCH, R.T.; PEARCE, M.B.:

Myocardial lesions in cardiomyopathies, in:

Myocardial failure p. 251 (G. Riecker, A. Weber, J.
Goodwin, Eds.)

Springer-Verlag 1977, Berlin-Heidelberg-New York

BURCH, G.E.; WALSH, J.J.:

Cardiac insufficiency in chronic alcoholism.

Am. J. Cardiol. 6, 864 - 874 (1960)

BURCH, G.E.; COLCOLOUGH, H.L.; HARB, J.M.; TSUI, C.Y.:

The effect of ingestion of ethyl alcohol, wine and beer
on the myocardium of mice.

Am. J. Cardiol. 27, 522 - 528 (1971)

CORRODI, H.; JONSSON, G.:

The formaldehyd fluorescence method for the histochemical demonstration of biogenic monoamines.

J. Histochem. Cytochem. 15, 65 - 72 (1966)

DYCK, P.J.; HOPKINS, A.P.:

Electronmicroscopic observations on degeneration and regeneration of unmyelinated fibres.

Brain 95, 223 - 234 (1972)

ETTINGER, P.O.; LYONS, M.; OLDEWURTEL, H.A.; REGAN, T.J.:
Cardiac conduction abnormalities produced by chronic alcoholism.

Am. Heart J. 91, 66 - 78 (1976)

FACTOR, S.M.:

Intramyocardial small-vessel disease in chronic alcoholism.

Am. Heart J. 92, 561 - 575 (1976)

FALCK, B.:

Observation on the possibilities of the cellular localization of the monoamines by a fluorescence method.

Acta Physiol. Scand., Suppl. 197, 82 - 83 (1975)

FERRANS, V.J.; HIBBS, R.G.; WEILBAECHER, D.G.; BLACK, W.C.;
WALSH, J.J.; BURCH, G.E.:

Alcoholic cardiomyopathy: a histochemical study.

Am. Heart J. 69, 748 - 765 (1965)

FERRANS, V.J.; MASSUMI, R.A.; SHUGOLL, G.J.; NAGOB, A.,
ROBERTS, W.C.:

Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 patients with obstructive or congestive cardiomyopathy.

Proceedings of a conference on Cardiomyopathy.

Capetown, South Africa (1971)

FERRANS, V.J.:

Ultrastructure of degenerated muscle cells in patients with cardiac hypertrophy.

In: G. Riecker, A. Weber, J. Goodwin (eds.) Myocardial failure p. 185

Springer-Verlag 1977, Berlin-Heidelberg-New York

FERREIRA, H.L.; SANTOS, J.C.M.; ROSSI, M.A.:

Effect of alcohol ingestion on the adrenergic nerve endings of rat arterioventricular valves.

Experientia 31, 82 - 83 (1975)

GREENSPON, A.J.:

Provocation of ventricular tachycardia after consumption of alcohol.

N. Engl. J. Med. 301, 1049 - 1050 (1979)

HALL, J.L.; ROWLAND, D.T.:

Cardiotoxicity of alcohol. An electron microscopic study in the rat.

Am. J. Pathol. 60, 153 - 160 (1970)

HIBBS, R.G.; FERRANS, V.J.; BLACK, W.C.; WEILBAECHER, D.C.; WALSH, J.J.; BURCH, G.E.:

Alcoholic cardiomyopathy (An electron microscopic study).

Am. Heart J. 69, 766 - 779 (1965)

HOGNESTAD, J.; TEISBERG, P.:

Heart pathology in chronic alcoholism.

Acta path. microbiol. scand. 81, 315 - 322 (1973)

HOLMAN, R.B.:

Acetaldehyde amine condensation products of central nervous system neurotransmitters.

In: Marthe Vogt Reunion Symposium Advances in transmitter lore.

Edinburg 1979

JORDÖ, L.; OLSSON, R.; ZETTERGREN, L.:

Effects of long-term administration of alcoholic beverages on the kidney, heart, skeletal muscle and pancreas of rats.

J. Stud. Alcohol 36, 1131 - 1138 (1975)

JUNTUNEN, J.; TERÄVÄINEN, H.; ERIKSSON, K.; PANULA, P.; LARSEN, A.:

Experimental alcoholic neuropathy in the rat: histological and electro-physiological study on the myoneural junctions and the peripheral nerves.

Acta neuropathol. 41, 131 - 137 (1978)

KUHN, H.; LOOGEN, F.:

Die Wirkung von Alkohol auf das Herz einschließlich der Alkoholkardiomyopathie.

Der Internist 19, 97 - 106 (1978)

KLEIN, H.; HARMJANZ, D.:

Effect of ethanol infusion on the ultrastructure of human myocardium.

Postgrad. J. Med. 51, 325 - 329 (1975)

LIEBER, C.S.; SPENCER, S.; v. WAES, L.:

Alcoholism and alcoholic liver injury.

Arch. Pathol. Lab. Med. 102, 393 - 395 (1978)

MALL, G.; MATTFELDT, T.; VOLK, B.:

Ultrastructural morphometric study on the rat heart
after chronic ethanol feeding.

Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 389, 59-77 (1980)

MORALDO, M.:

Kardiale Katecholamine bei experimenteller chronischer
Alkoholexposition.

Als Inauguraldissertation eingereicht, Düsseldorf, 1981

NOVAK, D.J.; VICTOR, M.:

The vagus and sympathetic nerves in alcoholic poly-
neuropathy.

Arch. Neurol. 30, 273 - 284 (1974)

PACHINGER, O.; MAO, J.; FAUVEL, J.M.; BING, R.J.:

Mitochondrial function and excitation - contraction
coupling in the development of alcoholic cardiomyopathy.

Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab. 5, 423-429 (1975)

PAESSENS, R.; BORCHARD, F.:

Morphology of cardiac nerves in experimental infarction
of rat heart.

Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 386, 265-278 (1980)

PEREC, C.; CELENER, D.; TISCORNIA, O.M.; BARATTI, C.:

Effects of chronic ethanol administration on the anatomic
innervation of salivary glands, pancreas and heart.

Am. J. Gastroenterol. 72, 46 - 59 (1979)

PINTAR, K.; WOLANSKYJ, B.M.; BUGGAY, E.R.:

Alcoholic cardiomyopathy.

Can. Med. Assoc. J. 390, 103 - 107 (1965)

PRINEAS, J.:

Peripheral nerve changes in thiamin - deficient rats.
An electron microscope study.

Arch. Neurol. 23, 541 - 548 (1970)

ROSSI, M.A.; OLIVEIRA, J.S.M.; ZUCOLOTO, S.; BECKER, P.F.L.:
Norepinephrine levels and morphologic alterations of myocardium in chronic alcoholic rats.

Beitr. Path. Bd. 159, 51 - 60 (1976)

R'O'ZEWICKA, L.; W'OJCICKI, J.; LAW CZY'NSKI, L.:

Changes in the heart in chronic experimental alcoholism.

Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 23, 435 - (1975)

SABESIN, S.M.; HAWKINS, H.L.; KUIKEN, L.; RAGLAND, J.B.:
Abnormal plasma lipoproteins and lecithin - cholesterol
acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease.
Gastroenterology 72, 510 - 518 (1977)

SCHENK, E.A.; COHEN, J.:

The heart in chronic alcoholism.

Exp. Cell Biol. 35, 96 - 104 (1970)

SEGEL, L.D.; CHACKO, K.; AMSTERDAM, E.A.; MASON, D.T.:
Alcohol and the heart: acute effects and mechanism of
cardiomyopathy

Cardiovascular problems: Edited by H.J. Russek 1976
University Park Press Baltimore

TELLEZ, J.; TERRY, R.D.:

Fine structure of early changes in the vestibular nuclei
of thiamine - deficient rat.

Am. J. Pathol. 52, 777 - 788 (1968)

TERÄVÄINEN, H.; JUNTUNEN, J.; ERIKSSON, K.; LARSEN, A.:
Myopathy associated with chronic alcoholic drinking.
Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol. 378, 45-53 (1978)

TREDICI, G.; MINAZZI, M.:
Alcoholic neuropathy.
J. Neurol. Sci. 25, 333 - 346 (1975)

VASDEV, S.C.; CHAKRAVARTI, R.N.; SUBRAHMANYAM, D.;
JAIN, A.C.; WAHI, P.L.:
Myocardial lesions induced by prolonged alcohol feeding
in rhesus monkeys.
Cardiovasc. Res. 9, 134 - (1975)

WALSH, J.C.; McLEOD, J.G.:
Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histo-
logical study.
J. Neurol. Sci. 10, 457 - 469 (1970)

Herrn Prof. Dr. med. F. Borchard gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank. Er gab mir die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und hat mir bei der Abhandlung des Themas unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Darüberhinaus stellte er mir den elektronenmikroskopischen Anteil der Arbeit zur Verfügung und trug so wesentlich dazu bei, die Thematik komplex zu erörtern.

LEBENS LAUF

- 15.06.1953 Als Tochter des Direktors bei Klöckner
Humboldt Deutz, Köln, Rolf Arthur Feier-
tag und seiner Ehefrau Elfi, geb. Schwei-
zer, in Essen geboren.
- 1956 Übersiedlung in die Niederlande
(Vater Auslandsbevollmächtigter)
- 1960 - 1972 Besuch der Deutschen Schule Den Haag in
den Niederlanden, einem neusprachlichen
Gymnasium.
- 1972 Abitur
- 1972/1973 Biologiestudium in Tübingen
- 1973 - 1974 Medizinstudium in Tübingen
- 1974 Medizinstudium in Düsseldorf
- 1975 Physikum
- 1976 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1978 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1979 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1980 Assistenzärztin in der Chir. Abteilung
des Evang. Krankenhauses in Mettmann
- 1981 Assistenzärztin der Inneren Medizin im
Franziskus-Krankenhaus in Mönchengladbach

